International Journal of Advanced Engineering Research and Science (IJAERS)
Peer-Reviewed Jounal
ISSN: 2349-6495(P) | 2456-1908(O)
Vol-10, Issue-4; Apr, 2023
Journal Home Page Available: https://ijaers.com/
Article DOI: https://dx.doi.org/10.22161/ijaers.104.2

Association of bacterial vaginosis to atypia in squamous cells of the cervix

Associação da vaginose bacteriana a atipias em células escamosas do colo uterino

Natalia Ferreira Carvalheiro[1], Jacinto da Costa Silva Neto[2], Julliano Matheus de Lima Maux[2], Luciano Lobo Gatti[1], Gabriel Vitor da Silva Pinto[1]

[1]Centro Universitário de Ourinhos – UNIFIO.
[2]Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Biológicas.

Received: 27 Feb 2023,

Receive in revised form:25 Mar 2023,

Accepted: 03 Apr 2023,

Available online: 11 Apr 2023

Palavras-chave— ***Câncer Cervical; Gardnrella vaginalis; HPV; Infecção; Microbiota Vaginal.***

Keywords— ***Cervical Cancer; Gardnerella vaginalis; HPV; Infection; Vaginal Microbiota.***

Abstract— *Considered the sexually transmitted infection (STI) with the highest incidence worldwide, HPV in 1992 was recognized by the WHO as a necessary condition for the development of cervical cancer (CC). Its transmission occurs by direct contact with the squamous epithelium of the skin and mucosa, which can cause benign lesions such as warts and papillomas or malignant lesions such as neoplasia. In balance, the vaginal microbiota consists mainly of gram positive bacilli that have the function of maintaining the health of the genital tract, in addition to preventing infections caused by pathogenic microorganisms. The aim of the present study is to correlate changes in the vaginal microbiota with atypical changes in cervical squamous cells. This is an exploratory literature review of 15 articles found in the search sources Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Google Scholar, Lilacs, using keywords "Atypias in Squamous Cells", "HPV", "Cancer of the Cervix", "Vaginal Microbiota". The imbalance of the normal microbiota can occur due to internal and external factors that provide the total or partial replacement of this environment by other types of bacteria, highlighting the role of Gardnrella vaginalis, which causes bacterial vaginosis (BV). Studies suggest that the presence of BV may be a cofactor for HPV infection. According to some authors, the composition of the vaginal microbiota associated with infection by the HPV virus can be explained by conditions of alkalinization of the vaginal pH, increasing susceptibility to sexually transmitted infections, which automatically increases the risk of HPV infection. In a study carried out in London, it was revealed that women with the presence of BV and, respectively, a reduction in Lactobacillus ssp., associated with the worsening of the disease, represent a greater risk of developing precursor lesions of CC. Given the above, it was possible to establish a relationship between changes in the vaginal microbiota and atypical cellular changes in the cervix. In this way, it was verified the importance of the stable vaginal microbiota for the health of the uterus, and that in conditions of imbalance, it provides an inhospitable environment for the normal microbiota, favoring the proliferation of*

bacteria that make the vaginal environment susceptible to HPV infections. This, in turn, promotes precursor lesions, which, when not diagnosed and treated in time, can result in the development of invasive cervical lesions.

Resumo— *Considerada a infecção sexualmente transmissível (IST) de maior incidência mundial, o HPV em 1992 foi reconhecido pela OMS como condição necessária para o desenvolvimento do câncer cervical (CC). Sua transmissão ocorre por contato direto com o epitélio escamoso da pele e mucosa, a qual pode causar lesões benignas como verrugas e papilomas ou malignas como neoplasia. Em equilíbrio a microbiota vaginal é constituída principalmente de bacilos gram positivos que possuem como função a manutenção da saúde do trato genital, além de prevenir infecções causadas por microrganismos patogênicos. O objetivo do presente estudo é correlacionar as alterações na microbiota vaginal com alterações atípicas em células escamosas do colo uterino. Trata-se de uma revisão da literatura, de caráter exploratório de 15 artigos encontrados nas fontes de busca Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), Google Acadêmico, Lilacs, utilizadas palavras-chave "Atipías em Células Escamosas", "HPV", "Câncer do Colo do Útero", "Microbiota vaginal". O desequilíbrio da microbiota normal pode ocorrer devido a fatores internos e externos que proporcionam a substituição total ou parcial deste ambiente por outros tipos de bactérias, destacando o papel da Gardnrella vaginalis, a qual ocasiona a vaginose bacteriana (VB). Estudos sugerem que a presença de VB pode ser um cofator para a infecção por HPV. Segundo alguns autores a composição da microbiota vaginal, associado a infecção pelo vírus do HPV pode ser explicada por condições de alcalinização do pH vaginal, aumentando a susceptibilidade a infecções sexualmente transmissíveis, que, automaticamente, eleva o risco de infecção por HPV. Em um estudo realizado em Londres, revelou que mulheres com presença de VB e, respectivamente, redução de Lactobacillus ssp., associado ao agravamento da doença, representa um risco maior a desenvolver lesões precursoras do CC. Diante do exposto, foi possível estabelecer relação entre as alterações da microbiota vaginal com as alterações celulares atípicas do colo uterino. Desta forma, verificou-se a importância da microbiota vaginal estável para a saúde do útero, e que em condições de desequilíbrio, proporciona um ambiente inóspito para a microbiota normal, favorecendo a proliferação de bactérias que tornam o ambiente vaginal susceptível a infecções por HPV. Esta por sua vez, promove lesões precursoras, que quando não diagnosticadas e tratadas a tempo, podem resultar no desenvolvimento de lesões cervicais invasivas.*

I. INTRODUÇÃO

A prevalência de lesões cervicais do colo do útero varia de acordo com a região geográfica e o nível socioeconômico. De acordo com a OMS, os países com as taxas mais altas de câncer do colo do útero são aqueles de baixa renda. Em 2020, estima-se que 604.000 mulheres foram diagnosticadas com câncer cervical em todo o mundo. Cerca de 342.000 mulheres morreram da doença. O número de mortes por ano é projetado para atingir globalmente aproximadamente 416.000 mulheres em 2035 (WHO, 2021). O câncer cervical representa um dos cânceres mais evitáveis da atualidade, e a cada 2 minutos uma mulher morre em decorrência dessa doença (Beddoe, 2019).

No Brasil, o câncer do colo do útero é o terceiro tipo de câncer mais comum em mulheres, com uma estimativa de 16.590 novos casos para cada ano do triênio 2020-2022, com um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), sendo o segundo mais incidente nas Regiões Norte

(21,20/100 mil), Nordeste (17,62/100 mil) e Centro-Oeste (15,92/100 mil) do país sem considerarmos o câncer de pele não melanoma. Além disso, em 2017, foram registrados 6.385 óbitos por câncer do colo do útero no país (INCA, 2021).

A OMS em 1992 reconheceu o Papilomavírus humano (HPV) como condição necessária para o desenvolvimento do câncer cervical. Considerada a infecção sexualmente transmissível (IST) de maior incidência mundial, estima-se que exista aproximadamente cerca de 630 milhões de pessoas infectadas pelo vírus no mundo todo (WHO, 2016). O HPV refere-se a um vírus DNA que afeta o trato anogenital, podem ser de baixo e alto risco oncogênico, os do tipo de baixo risco estão relacionados ao desenvolvimento lesões benignas como condilomas genitais e, enquanto os de alto risco estão associados a lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e aos carcinomas. (Muñoz, 2003; Carvalho *et al*. 2021).

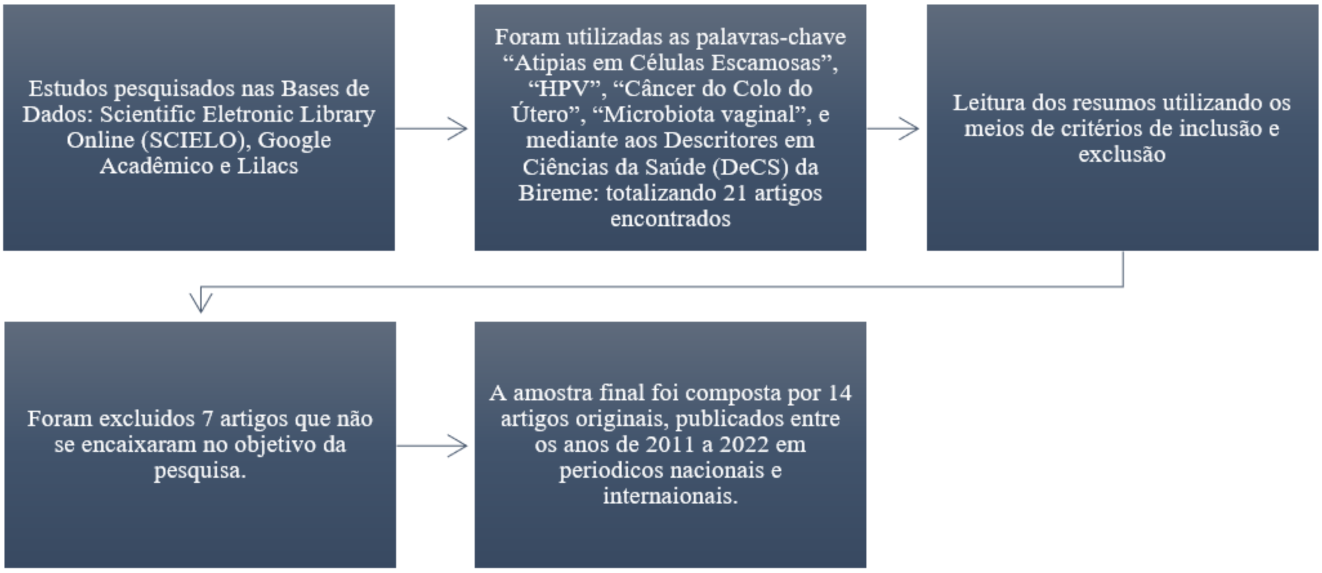
O rastreamento do câncer do colo uterino é feito através do exame Papanicolau (Haider *et al*., 2013). O material analisado é coletado por meio de uma raspagem nas regiões da endocérvice e ectocérvice, a qual busca identificar alterações nucleares e citoplasmáticas de caráter pré-canceroso, além de conseguir reconhecer agentes da microbiota vaginal e associá-los a reatividades celulares, mesmo que não seja seu principal objetivo. (Halford, 2002; American Cancer Society, 2022).

A microbiota vaginal é constituída principalmente de bacilos gram positivos que possuem como principal função a manutenção da saúde do trato genital, com a finalidade de prevenir infecções causadas por microrganismos patogênicos. (Machado *et al*., 2016). O desequilíbrio deste ambiente ou qualquer alteração relacionada a sua composição pode favorecer a proliferação destes microrganismos e por consequência, junto a outros fatores, provocar alterações celulares. (Murray *et al*., 2011).

Apesar de ter grande representatividade na saúde e no bem estar da mulher, a atuação da microbiota como fator protetor e/ou auxiliador de lesão cervical é assunto pouco discutido e divulgado, ocasionando em escassos trabalhos científicos que tratam de indicativos dessa possível associação. Por isso, o correto diagnóstico, manejo e tratamento destas alterações pode ser negligenciado, tendo sua conduta baseado exclusivamente em critérios clínicos. O objetivo do presente estudo é correlacionar as alterações na microbiota vaginal com atipias em células escamosas do colo uterino.

II. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura, de caráter exploratório. As fontes de busca usadas na seleção dos artigos foram às bases de dados: Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), Google Acadêmico e Lilacs. Para a busca dos artigos foram utilizadas palavras-chave "Atipias em Células Escamosas", "HPV", "Câncer do Colo do Útero", "Microbiota vaginal", selecionadas mediante consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Bireme: materiais de ensino, microbiologia e educação superior (teaching materials, microbiology, education higher/ materiales de enseñanza, microbiología, educación superior). A partir das combinações desses descritores, foram localizadas 21 publicações. Para seleção dos artigos foi realizada, inicialmente, a leitura dos resumos das publicações com o objetivo de refinar a amostra por meio de critérios de inclusão e exclusão.



Como critérios de inclusão foram selecionados artigos em língua portuguesa e inglesa com texto completo disponível. Foram excluídos da pesquisa artigos em outras línguas, artigos cuja população estudada incluía gestantes e mulheres que estavam em uso de antimicrobianos sistêmicos ou tópicos nos últimos 30 dias, além de artigos de revisão narrativa. Foram incluídos artigos originais publicados entre 2011 a 2022 em periódicos nacionais e internacionais que apresentaram informações sobre as palavras chaves descritas acima. Foram excluídos artigos que não se encaixaram no objetivo da pesquisa. A amostra final foi composta por 14 artigos.

III. DESENVOLVIMENTO

Caracterização da microbiota vaginal e o diagnóstico da vaginose bacteriana

A microbiota vaginal desempenha um papel importante na manutenção da saúde do aparelho reprodutor feminino. Essa, quando saudável, é considerada uma importante barreira biológica contra microrganismos patogênicos. O principal constituinte responsável pela microbiota normal é o *Lactobacillus spp* (lactobacilos aeróbicos e anaeróbicos), compondo predominantemente 95% da microbiota normal, apresentando também com frequência significante *Peptococcus spp, Staphylococcus epidermidis, Corynebacterium vaginale, Gardnerella vaginalis, Mobiluncus spp., Bacteroides spp, Eubacterium spp, Escherichia coli, Streptococcus spp*, entre outras. (Silvino *et al*., 2006; Nardis *et al*., 2013).

Os *Lactobacillus spp* são capazes de converter o glicogênio produzidos pelas células escamosas em ácido lático, transformando o pH vaginal ácido (pH 3 à 4,5). Esta acidez serve como proteção ao ambiente vaginal, dificultando a entrada e proliferação de microrganismos, diminuindo a ocorrência de processos inflamatórios e alterações celulares que podem causar doenças. (Gajer *et al*., 2012; Lee *et al*., 2013).

O desequilíbrio da microbiota normal pode ocorrer devido a fatores internos, sejam eles por variações hormonais, sistema imunológico e estado emocional, além de fatores externos, como o uso de anticoncepcionais, dieta, tabagismo, hábito higiênico íntimo, ducha vaginal, múltiplos parceiros, relação sexual entre mulheres e ausência do uso de preservativos. (Bagnall & Rizzolo, 2017).

A substituição total ou parcial desta microbiota pode ocorrer por outros tipos de bactérias, primordialmente a espécie *Gardnerella vaginalis*, sendo o agente etiológico da vaginose bacteriana (VB) pelas alterações causadas pela mesma (Teixeira, 2018; Marconi *et al*., 2015; Luchiari *et al*., 2016).

Porém outros agentes microbianos também podem estar associados a esta substituição, assim como os *Mobiluncus spp*, *Mycoplasma hominis*, os protozoários *Trichomonas vaginalis* e os fungos *Candida spp*. (Lessa *et al.* 2012).

O exame físico da VB se caracteriza pela presença de corrimento branco-acinzentado, homogêneo e com odor fétido (cheiro de peixe). (Bagnall & Rizzolo, 2017). Estas caraterísticas estão associadas a processos que ocorrem durante a VB, como a liberações de aminas e ácidos orgânicos que levam a esfoliação das células epiteliais da vagina que, juntamente com a presença do pH básico, faz com que a *Gardnrella vaginalis* possua a capacidade e aderência a membrana das células, formando as *clue-cells* (Figura 1). (Ferrada, 2012).

A bacteriscopia pós-coloração de GRAM realizada em esfregaços cérvico-vaginal é o método mais aplicado pelos laboratórios no diagnóstico de vaginose bacteriana, juntamente com o sistema de classificação definido por Nugent *et al.*, (1991) são considerados padrão ouro. No *score* de NUGENT, para cada morfotipo bacteriano é quantificado e pontuado em uma escala de 0 a 10, valores acima de 7 são considerados positivos para VB, entre 0 a 3 considerada microbiota normal e de 4 a 6 classificada como microbiota intermediária. (Filho *et al*., 2010).

Apesar de ser um exame preventivo, com o objetivo de analisar as características citomorfológicas do colo uterino e graduar suas alterações celulares, o método de Papanicolau tem potencial para diagnosticar VB, assim como observar outros microrganismos. (Filho *et al*., 2010).

3.2 Vaginose bacteriana e risco de infecção pelo Papilomavirus Humano

Existem mais de 200 genótipos do vírus do HPV, sendo que cerca de 60 tipos podem infectar o trato anogenital, os mais frequentes de alto risco oncogênico são os do tipo 16 (maior tempo de *clearance*) e 18 (Febrasgo, 2021). O HPV é transmitido através do contato direto com a pele ou mucosa infectada, que, ao interagir com as células epiteliais, leva a formação de lesões na região perianal, além de uma causa cada vez mais importante de câncer de cabeça e pescoço (Bosch & de Sanjosé, 2003; D'Souza *et al*., 2014; Aksoy *at al.* 2017; Galati *et al*., 2022).

Estas lesões podem ser benignas, sendo estas formações de verrugas e papilomas; ou malignas, como neoplasias. Entretanto, a atuação exclusiva do HPV não é suficiente para o desenvolvimento neoplásico, sendo necessário a atuação de outros fatores associados a este, assim como o tipo viral, coinfecção com outros patógenos

(alteração da microbiota vaginal) predisposição genética, fatores externos entre outros. (Schiffman *et al.*, 2016; Teixeira, 2018).

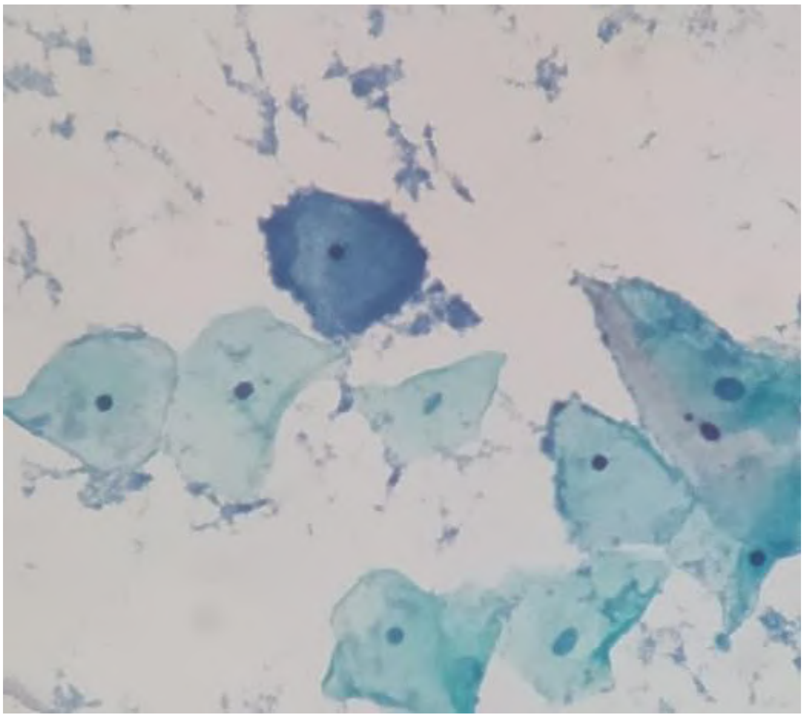


Fig.1: Clue-cells.

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Com alta capacidade de escape, o vírus consegue atravessar o epitélio mais superficial do colo do útero e penetrar nas camadas mais profundas do tecido epitelial, sem ser detectado pelo sistema imune do hospedeiro. O vírus pode atuar de duas formas no organismo, a primeira utiliza do hospedeiro para produzir suas cópias virais, aumentando assim a carga viral circulante, e a segunda forma o vírus se integra ao DNA do hospedeiro expressando suas oncoproteinas, dando início a um processo oncogênese. (Zur Hausen, 2002).

O vírus do HPV penetra através de microfissuras ou lesões presente no epitélio escamoso do colo (Figura 2), se adere ao interior das células epiteliais mais profundas, a qual pode permanecer em latência, ou iniciar o processo de amplificação viral e diferenciação da célula hospedeira. (Doorbar, *et al.* 2012).

O potencial oncogênico do HPV está intimamente ligada aos genes E6 e E7 responsáveis por codificar suas oncoproteínas que inativam os supressores tumorais p53 e a proteína do Retinoblastoma (pRB) da célula infectada. Estas proteínas conseguem interferir na transformação e imortalização celular, resultando no desenvolvimento de neoplasias. (Münger; Howley, 2002).

A infecção pelo HPV está intimamente ligada ao desenvolvimento de lesões precursoras e do câncer do colo do útero, contudo as alterações microbiológicas no ambiente vaginal podem contribuir na evolução destas lesões. Estas alterações compreendem na presença de ISTs como a triconomíase provocada pela *Trichomonas vaginalis* e vaginoses bacterianas, estas causadas pelo aumento de bactérias anaeróbias (Misra *et al.*, 2009; Rodriguez *et al*, 2012).

Segundo alguns autores, a composição da microbiota vaginal, associado a infecção pelo vírus do HPV pode ser explicada por duas condições: o primeiro refere a alcalinização do pH vaginal, aumentando a susceptilbilidade a ISTs, que, automaticamente, eleva o risco de infecção por HPV (Huh, 2009; Teixeira, 2018), e a segunda relaciona o desenvolvimento de bactérias patogênicas com as lesões causadas pelo HPV na mucosa vaginal. (Watts *et al*., 2005; Teixeira, 2018).

Estudos sugerem que a presença de VB pode ser um cofator que auxilia a infecção por HPV, tornando ambiente vaginal mais susceptível ao vírus (Gao *et al.*, 2013; Pereira, 2018). Shannon *et al* (2017) sugerem que exista um aumento de 60% na infecção por HPV em mulheres com VB associada.

Em estudo realizado por Teixeira (2018), de 80 amostras analisadas, 17 casos eram de mulheres portadoras HPV, e destas, 12 apresentaram VB. Segundo Gao *et al*., (2013) e Lin *et al.*, (2018) a microbiota vaginal destas mulheres apresentam padrões caraterísticos que levam ao desenvolvimento de uma microbiota mais heterogênea e com bactérias prevalentes, como a *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus gallinarum e Lactobacillus iners*.

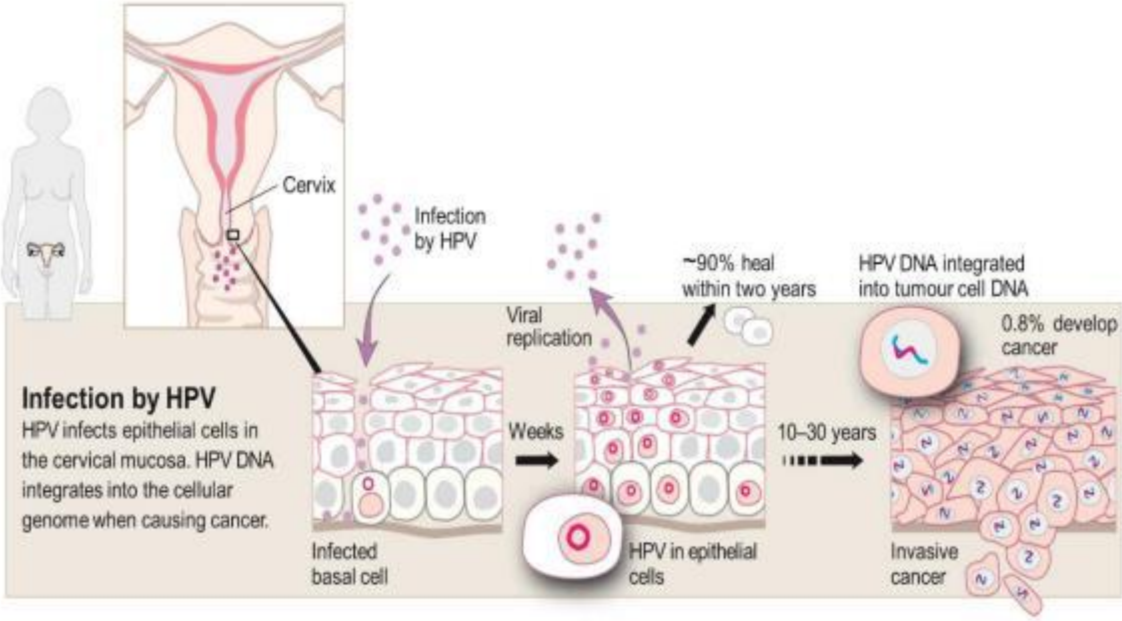


Fig2: Mecanismo de infecção do HPV.

Fonte: The Nobel Committee for Physiology or Medicine 2008, Harald zur Hausen, Françoise Barré-Sinoussi, Luc Montagnier.

3.3 Vaginose bacteriana, persistência e *clearance* do vírus HPV

Existem fatores determinantes que podem estar relacionados a persistência do HPV no organismo, assim como a imunossupressão, infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), mulheres com idade avançada, tabagismo e VB. (Cruz & Melo, 2010).

Quando a infecção pelo HPV persiste, pode ocorrer o desenvolvimento de ASC-US (*atypical squamous cells of undetermined significance*) ou LSIL (*low-grade squamous intraepithelial lesion*) são categorias de lesões cervicais induzidas pelo vírus, ASC-US é uma categoria de diagnóstico citológico que se refere à presença de células escamosas atípicas no esfregaço cervical, mas sem a presença de células sugestivas de lesão intraepitelial escamosa de baixo grau LSIL ou de alto grau (HSIL). Já LSIL é uma categoria de diagnóstico que se refere à presença de células escamosas anormais, porém com alterações celulares limitadas a um terço ou menos da espessura do epitélio (Trottier & Franco, 2006). Caso o vírus persista, pode desenvolver lesão do tipo HSIL e o carcinoma cervical invasivo, como consequência, a não eliminação viral. (Koshiol *et al*., 2008; INCA, 2021).

Estudos sugerem que o desvio de flora vaginal possui papel significativo no desenvolvimento de lesões intraepiteliais causadas pelo HPV, em especial associados à espécie de *Gardnerella vaginalis,* presentes na maioria dos casos HPV positivo. (Di Paola *et al.*, 2017).

A *Gardnerella vaginalis* possui fatores de virulência importantes no processo de infecção e permanência desta bactéria no ambiente vaginal, com capacidade de produzir enzima específica (sialidase), responsável por degradar o ácido siálico das células epiteliais, facilitando a adesão da bactéria na superfície das células. (Swidsinski *et al*, 2005; Lewis *et al*, 2012). Com a adesão, inicia a formação de um biofilme, que irá favorecer a proteção destas bactérias contra a ação de compostos liberados pelos *Lactobacillus sp*., desta forma torna-se viável a sobrevida e permanência destes microrganismos ao epitélio vaginal. (Severi *et al.*, 2007; Hardy *et al*., 2017).

Estudos sugerem que o gene codificador da enzima sialidase, produzido pela *Gardnerella vaginalis*, esteja associado a persistência do HPV no organismo (Di Paola *et*

al.2017). Achados reforçam o efeito negativo da microbiota vaginal alterada para a eliminação do dos genótipos de HPV 16 e 18 e indicam uma possível associação entre espécies produtoras de sialidase com a persistência viral, porém estudo realizado por Belleti (2022) tenha sido estatisticamente significativo.

A presença de VB provoca o aumento de interleucina-10 (IL-10), capaz de interferir negativamente na resposta das células T CD4+ Th1, importante na resposta imune contra o vírus do HPV, que em condições normais, favorece a fagocitose da célula infectada (Cohen *et al*. 1999; El-Sherif *et al.* 2001). No trabalho realizado por Campos (2011), de 173 mulheres estudadas, 47 apresentaram VB e 47 apresentam infecções pelo HPV, destes 47 casos positivos para VB, 41 amostras foi observada *clue cells*, característico de *Gardnerella vaginalis*, porém foram confirmados apenas 43 casos através da cultura. Deste grupo (VB provocada por *Gardnerella vaginalis*) 11 mulheres possuíam HPV, e ao dosarem as citocinas, confirmar a presença de IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IFN-γ e TNF-α.

A infecção por *Chlamydia trachomatis* também tem sido associado à persistência do HPV, sua entrada no hospedeiro gera um processo inflamatório e promove um ambiente propício (quadro inflamatório crônico) à infecção e persistência do vírus e, consequentemente, lesão cervical. (Silins, 2005). Segundo Bautista *et al*., (2016), a ocorrência de VB em mulheres tem se mostrado um fator importante para a infecção por *Chlamydia trachomatis.*

3.4 Disbiose e fator de risco para a infecção do HPV

A infecção e persistência de alguns tipos virais do HPV, juntamente com alteração da microbiota vaginal, são condições necessárias para o desenvolvimento do câncer do colo do útero. (Ferraz *et al*, 2012; Zeferino *et al*, 2006; Zattoni *et al*, 2013).

A VB é considerada a principal disbiose da microbiota vaginal, onde a microbiota é predominantemente substituída por outros tipos de bactérias. (Muzny, 2019).

A partir de resultados obtidos em um estudo realizado em Londres, Mitra (2016), revelou que mulheres com presença de VB e respectivamente, com redução de *Lactobacillus ssp*., associado ao agravamento da doença, representa um risco maior a desenvolver LSIL e HSIL. Resultado similar em estudo um realizado por Baisley *et al*., (2020) em meninas adolescentes na Tanzania a qual associaram a presença de bactérias como *Gardnerella vaginalis* e *Atopobium vaginae* e a redução de *Lactobacillus spp* na microbiota vaginal, com infecções por HPV.

Além disso, Mitra (2016) associa a disbiose, provocada pela VB e pela infecção do HPV, responsáveis por induzir um ambiente propício e favorável para integração do DNA viral ao genoma humano, resultando em especial, o aumento das proteínas E6 e E7, responsáveis pela transformação celular.

Segundo Silva *et al*., (2014) a VB isoladamente poderia não ser responsável pela infecção do HPV e resultante do aparecimento de lesões precursoras, porém é considerável aceita-la como um dos co-fatores de risco, assim como o tabagismo, imunossupressão e diversos parceiros sexuais. Estes cofatores facilitam a evolução da LSIL, HSIL e propriamente o câncer cervical invasivo.

Um estudo que analisou 2.000 mulheres, observou uma maior prevalência da infecção pelo HPV em mulheres com VB comparadas a mulheres com microbiota normal, observaram ainda uma maior associação a genótipos de HPV de alto risco, destacando os tipos 51 e 52, sugerindo que estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento adequado das alterações de microbiota não devem ser negligenciadas. (Wenyu *et al*. 2021).

Por fim, uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2012 avaliou 21 estudos que investigaram a associação entre VB e câncer do colo do útero. Os resultados mostraram que mulheres com VB tinham um risco maior de desenvolver câncer do colo do útero em comparação com mulheres sem a condição (Gillet *et al*. 2012).

IV. RESULTADOS

QUADRO/TABELA DE RESULTADOS

O estudo resultou em 14 artigos que visam elucidar a importância da microbiologia como fator facilitador de atipia.

Autor/ano[ref]	Metodologia	Resultados/achados	Conclusão
Baisley *et al* /2020	Pesquisa Experimental	Das 385 meninas que participaram do estudo, foi detectado HPV em 125 (com e sem sexo anterior). Os genótipos de alto risco em 70 meninas com infecção por HPV, a qual o	A prevalência de HPV entre meninas adolescentes na época do início da vida sexual foi alta. No entanto, a prevalência da maioria

		genótipo mais comum foi o HPV-16 (presente em 15 meninas). Das 186 meninas que não relataram sexo anterior, 32 tinham HPV detectável. Os *Lactobacillus* sp e bactérias associadas à vaginose bacteriana foram associadas negativa e positivamente, respectivamente, com o HPV.	dos genótipos vacinais foi baixa, indicando que estender a faixa etária da vacinação contra o HPV nessa região pode ser custo-efetivo.
Belleti, *et al* /2020	Pesquisa Experimental	Dos cinco grupos associados, os L*actobacillus* representou o gênero mais abundante da microbiota cérvico-vaginal nos três grupos, enquanto sua diminuição devido ao crescimento de bactérias anaeróbicas (gêneros *Gardnerella* , *Prevotella* , *Atopobium* , *Escherichia/Shigella* e *Streptococcus* , associados à vaginose bacteriana) também foi observado em três grupos.	O grupo IV - caracterizada por possuir baixa concentração de *Lactobacillus* spp. e maior proporção de bactérias anaeróbicas foi considerada como fator de risco para a persistência do HPV e o *Atopobium spp* e o gene da sialidase de *G. vaginalis* como marcadores microbianos da persistência do HPV.
Brotman *et al* / 2014	Pesquisa Experimental	De um total de 937 amostras, em média 29 amostras, apresentaram prevalência de HPV. A comunidades bacterianas vaginais dominadas por *Lactobacillus gasseri* tiveram a taxa de remissão de HPV mais rápida, e uma baixa comunidade de *Lactobacillus* com altas proporções do gênero *Atopobium* teve a taxa mais lenta em comparação com comunidades bacterianas vaginais dominadas por *L. crispatus*	A microbiota vaginal dominada por *L. gasseri* foi associada ao aumento da depuração de HPV detectável. A amostragens longitudinais frequentes são necessárias para avaliação da associação entre detecção de HPV e microbiota.
Campos, A. C /2011	Pesquisa Experimental	Foram identificados 47 casos de vaginose bacteriana. A presença de pH vaginal > 4,5 mostrou resultado significativo ao aparecimento de HPV, ao se analisar a regressão logística multivariada, os fatores de risco independentes para a presença de vaginose bacteriana foram: ter mais de um parceiro sexual nos últimos 5 anos e ter mais de 3 relações sexuais por semana. Já na presença de HPV os fatores independentes foram: estado civil casado e pH 4,5. Verificou-se através da dosagem das citocinas que as IL-2 e IL-12 mostraram maior concentração nos	Concluiu-se que na análise univariada que ter mais de um parceiro sexual nos últimos 5 anos e realizar mais de 3 relações sexuais por semana são fatores independentes associados à VB e a alcalinização da vagina provavelmente seja um fator predisponente às infecções pelo HPV e a resposta imune

		casos de mulheres com vaginose bacteriana e HPV.	
Gao, W. *et al* /2013	Estudo transversal	Foram encontrados maior diversidade biológica na microbiota vaginal de mulheres com HPV positivo *Lactobacillus*, incluindo *L. gallinarum, L. iners e L. gasseri*, foi o gênero predominante detectado em todas as mulheres. Nenhuma diferença foi pontuada entre mulheres HPV positivas e HPV negativas. A *Gardnerella vaginalis* também foi encontrada em maior frequência em mulheres HPV positivo.	Em comparação com mulheres HPV-negativas, a diversidade bacteriana da microbiota vaginal de mulheres HPV-positivas é mais complexa e diferenciada.
Gillet, E *et al* / 2012	Revisão Sistemática e Metanálise	Dos 329 artigos, foram selecionados 17 estudos transversais e 2 estudos de incidência.	Embora a maioria dos estudos fosse transversal e a heterogeneidade fosse alta, esta meta-análise confirma uma conexão entre vaginose bacteriana neoplasia intra-epitelial cervical.
Mitra *et al.*/2016	Pesquisa Experimental	A análise dos grupos revelou aumento na prevalência de microbiota diversa e diminuição de Lactobacillus spp. com aumento da gravidade da doença, independentemente do tipo de HPV. A microbiota vaginal em HSIL foi caracterizado por níveis mais altos de *Sneathia sanguinegens* e *Peptostreptococcus anaerobius* e níveis mais baixos de *Lactobacillus jensenii* em comparação com LSIL.	Os resultados sugerem que o avanço da gravidade da lesões intraepiteliais cervical está associado ao aumento da diversidade da microbiota vaginal e pode estar envolvido na regulação da persistência viral e progressão da doença.
Mitra *et al.*/2020	Pesquisa Experimental	Foram usados o sequenciamento de DNA bacteriano de amostras vaginais de 87 mulheres entre 16 a 26 anos com lesões intraepiteliais cervical não tratadas para determinar se a composição da microbiota vaginal afeta as taxas de regressão da lesão ao longo de 24 meses.	Foi demonstrado que as mulheres com um microbioma dominante de *Lactobacillus* no início do estudo têm maior probabilidade de ter doença regressiva em 12 meses. A redução de *Lactobacillus* spp. junto a presença de espécies do tipo *Megasphaera*, *Prevotella timonensis* e *Gardnerella vaginalis* estão associados com persistência de lesões intraepiteliais cervical e regressão mais lenta.

Santella, B *et al* /2022	Pesquisa Experimental	Das 31 mulheres (HPV positivo e negativo) recrutadas para o estudo, o principal filos identificados na microbiota vaginal destas, foram *Firmicutes*, *Bacteroidetes* , *Proteobacteria* e *Acti nobacteria* . O filo de *Actinobacteria* , *Proteobacteria e Bacteroides* foi mais representado em pacientes com HPV positivo. *Lactobacilli* representou o gênero dominante, com uma alta porcentagem. *Gardnerella vaginalis* , *Enterococcus spp.*, *Staphy lococcus spp.*, *Proteusspp*., e *Atopobium* foram os mais representados em pacientes com HPV positivo.	Uma microbiota vaginal alterada pode desempenhar um papel funcional na infecção cervical, progressão e eliminação do HPV.
Shannon *et al* /2017	Pesquisa Experimental	Das 59 mulheres que participaram do estudo, 36 era HPV negativo e 23 eram positivo, destas 13 eram do tipo de HPV de alto risco. Após 6 meses de acompanhamento, apenas 21 dos pacientes HPV positivo compareceram , destes 11 eram HPV negativos (grupos eliminação), 8 ainda estavam infectados pelo mesmo subtipo de vírus e 2 eliminaram um subtipo de HPV mas foram infectados recentemente ou persistentemente por outro subtipo.	A eliminação do HPV foi associada ao aumento das células de *Langerhans* e a infecção pelo HPV com as quimiocinas IP-10 e MIG elevados. Indivíduos com HPV apresentaram com mais frequência a microbiota cérvico-vaginal com mais diversidade e menos propensos a ter predominancia de *L. gasseri* como microbiota.
Silva, B. L *et al* /2014	Estudo Exploratório, Documental, com abordagem Quantitativa	A cobertura do Papanicolau foi de 26,59%. A Candida sp foi mais prevalente nas mulheres <25 anos, já *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* e HPV a ocorrência foi semelhante nas mulheres <25 e de 25-59 anos.	A cobertura do Papanicolau foi inferior ao preconizado e as ações preventivas não atenderam as necessidades locais, pois os dois grupos apresentaram-se igualmente vulneráveis ao câncer de colo de útero, denotando a necessidade de ampliar a faixa etária preconizada
Teixeira, P /2018	Estudo transversal	Os resultados mostraram prevalência de vaginose de 32,5% utilizando o método de bacterioscopia pós-coloração de Gram e 27,7% utilizando o método citológico, com uma concordância de 90,1% entre os métodos. Os fatores de risco relacionados com o desenvolvimento	O método citológico é eficaz e aplicável ao diagnóstico de vaginose, sendo os fatores de risco para essa doença o uso de DIU, o tabagismo e o histórico prévio de vaginose. Os patógenos

		de vaginose foram: tabagismo, uso de DIU e histórico prévio de vaginose. Não foi detectada a presença de *Chlamydia trachomatis* pelo método de Gram, mas 1 caso foi detectado pelo citológico e 20 pela PCR. Somente 1 caso de infecção por *Neisseria gonorrhoeae* foi detectado utilizando o método de Gram e dois utilizando a PCR. O patógeno *Trichomonas vaginalis* foi detectado pelo método citológico em 20 casos e 13 pela PCR. HPV foi detectado em 17 casos, sendo 12 em mulheres com vaginose.	*Trichomonas vaginalis* e HPV apresentaram-se mais frequentes em mulheres com vaginose
Wei B *et al* /2022	Pesquisa Experimental	A diversidade de espécies da microbiota vaginal foi diferente entre grupos normais, HPV de alto risco e grupos com diferentes graus de lesões cervicais. Com a ocorrência da infecção pelo HPV de alto risco e o desenvolvimento das lesões cervicais, a diversidade de espécies da microbiota vaginal aumentou e tornou-se mais complexa e desequilibrada. Além de que foi observado a diminuição gradual de L. spp, em ocorrência a infecção por HPV de alto risco e de lesões cervicais.	Os achados observados no estudo, podem fornecer informações sobre a patogênese do câncer cervical e ajudar a melhorar a detecção precoce e a prevenção de lesões pré-cancerosas cervicais.
Wenyu, L *et al*/2021	Pesquisa Experimental	A taxa de infecção por HPV nas 2.000 mulheres em estudo foi de 16,2% Em comparação com indivíduos HPV negativos, a prevalência de vaginose bacteriana foi maior no papilomavírus humano de alto risco. Em pacientes com lesões cervicais a taxa de prevalência de vaginose bacteriana foi maior do que em pacientes com lesão intraepitelial negativa ou malignidade.	Verificou-se que a vaginose bacteriana está relacionada com infecções por HPV-51, -52 e lesões cervicais.

V. DISCUSSÃO

A microbiota vaginal é composta por uma variedade de micro-organismos, incluindo bactérias, fungos e vírus, que vivem em simbiose no trato genital feminino. Essa comunidade microbiana desempenha um papel crucial na manutenção do equilíbrio ecológico e na prevenção de infecções. No entanto, a interação entre a microbiota vaginal e o HPV ainda é pouco compreendida (Brotman *et al*., 2014; Mortaki *et al*., 2020).

Um estudo realizado por Brotman e colaboradores (2014) demonstrou que mulheres com microbiota vaginal anormal apresentaram maior probabilidade de infecção pelo HPV do que mulheres com microbiota vaginal saudável. Além disso, outro estudo conduzido por Mitra e colaboradores (2020) mostrou que a presença de determinadas espécies de bactérias benéficas na vagina está associada à regressão de LSIL.

Por outro lado, a presença de espécies de bactérias prejudiciais, como *Gardnerella vaginalis*, pode aumentar a probabilidade de infecção pelo HPV e a progressão das lesões cervicais induzidas pelo vírus. Um estudo realizado por Santella e colaboradores (2022) também apontou uma microbiota vaginal alterada pode desempenhar um papel funcional na infecção cervical, progressão e eliminação do HPV.

A relação entre as alterações da microbiota vaginal e o HPV tem sido amplamente estudada na literatura científica. Existem várias evidências científicas que sugerem uma relação entre as alterações na microbiota vaginal e a infecção pelo HPV, bem como a progressão das lesões precursoras do câncer cervical. Um estudo realizado por Mitra *et al*. (2015) mostrou que a presença de bactérias anaeróbicas, como Gardnerella vaginalis e Atopobium vaginae, em mulheres infectadas pelo HPV, foi associada a um risco aumentado de desenvolver lesões cervicais de alto grau. Além disso, outro estudo de Lee et al. (2013) mostrou que a composição da microbiota vaginal pode afetar a resposta imune local à infecção pelo HPV, o que pode influenciar a progressão das lesões cervicais.

Outro estudo realizado por Wei *et al*. (2022) mostrou que a estrutura da microbiota de mulheres normais, infectados por algum genótipo de HPV de alto risco e grupos com diferentes graus de lesões cervicais eram diferentes, microbiota vaginal mais diversa são observadas em mulheres infectadas por HPV de alto risco em comparação com mulheres com microbiota menos diversa, além do observado declínio gradativo da população lactobacilar com a ocorrência de infecção por genótipos de HPV de alto risco e o desenvolvimento de lesões cervicais.

Em conjunto, esses estudos sugerem que as alterações na microbiota vaginal podem ter um papel importante na suscetibilidade à infecção pelo HPV e na progressão das lesões cervicais. Portanto, a manutenção da saúde vaginal pode ser uma estratégia importante para prevenir a infecção pelo HPV e o desenvolvimento de lesões cervicais induzidas pelo vírus. É importante ressaltar que mais pesquisas são necessárias para entender melhor a relação entre a microbiota vaginal e o HPV e como a manipulação da microbiota pode ser usada como uma estratégia de prevenção e tratamento.

VI. CONCLUSÃO

Diante do exposto, foi possível estabelecer relação entre as alterações da microbiota vaginal com as alterações celulares atípicas do colo uterino, desta forma verificou-se a importância da microbiota vaginal estável para a saúde do colo do útero, e que em condições de desequilíbrio, proporciona um ambiente inadequado para a microbiota normal, favorecendo a proliferação de microorganismos que tornam o ambiente vaginal susceptível a infecções por HPV. Esta por sua vez, quando persistente e associada a outros fatores relacionados ao hospedeiro e ao próprio vírus, promove lesões precursoras que quando não diagnosticadas e tratadas a tempo, podem resultar no desenvolvimento no câncer cervical invasivo.

REFERÊNCIAS

[1] American Cancer Society. (2022). Cervical cancer prevention and early detection. Recuperado em 4 de março de 2023, de https://www.cancer.org/21âncer/cervical-cancer/prevention-and-early-detection.html.

[2] Aksoy, P.; Gottschalk, E.Y., & Meneses, P.I. (2017). HPV entry into cells. *Rev Mutat Res*. *P.13-22*.

[3] Baisley, K.J.; Andreasen, A.; Irani, J.; Nnko, S.; Changalucha, J.; Crucitti, T.; Francis, S.; Holm, C.; Hayes, R.J.; Buvé, A., & Watson-Jones, D. (2020). HPV prevalence around the time of sexual debut in adolescent girls in Tanzania. *Sexually Transmitted Infections*. V. 96, nº.3. p. 211-219.

[4] BAGNALL, P., & RIZZOLO D. (2017). Bacterial vaginosis: A practical review. *Publish ahead– of-print*.

[5] Beddoe AM. Elimination of cervical cancer: challenges for developing countries. Ecancermedicalscience. 2019 Nov 12;13:975. doi: 10.3332/ecancer.2019.975. PMID: 31921346; PMCID: PMC6946419.

[6] Belleti R, Marcolino LD, Novak J, Ferreira CST, do Nascimento Bolpetti A, da Silva Pinto GV, de Oliveira AP, da Silva MG, Marconi C. (2022). Cervicovaginal loads of Gardnerella spp. are increased in immunocompetent women with persistent high-risk human papillomavirus infection. J Med Microbiol. 2022 May;71(5). doi: 10.1099/jmm.0.001527.

[7] Bosch, F. X., & de Sanjosé, S. (2003). The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Disease Markers, 19(2-3), 91-97. Doi: 10.1155/2003/504584.

[8] Brotman, R. M., Shardell, M. D., Gajer, P., Tracy, J. K., Zenilman, J. M., Ravel, J., & Gravitt, P. E. (2014). Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. The Journal of Infectious Diseases, 210(11), 1723-1733. Doi: 10.1093/infdis/jiu330

[9] Campos, A. C. C. (2020). *Avaliação de Citocinas na Secreção Endocervico-vaginal de pacientes com vaginose bacteriana e Papílomas Vírus Humano.* (Dissertação de Doutorado). Universidade Federal de Goiás. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, GO, Brasil.

[10] Carvalho, N. S.; Silva, R. J., Val, I. C., Bazzo, M. L., & Silveira, M. F. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV) (2021). *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 30.

[11] Coelho, J. D. (2015). *Prevalência de infecção por herpes simples em mulheresatendidas pelo Sistema Único de Saúde município de Porto Velho–RO entre os períodos de 2012 a 2014.* (Monografia de Graduação em Biomedicina). Faculdade São Lucas. Porto Velho – RO, Brasil.

[12] Cohen, C.; Plummer, F.; Mugo, N.; Maclean, I.; Shen, C., & Bukusi, E. (1999). Increased interleukin-10 in the the endocervical secretions of women with non-ulcerative sexually transmitted diseases: a mechanism for enhanced HIV-1 transmission? *AIDS. P.327-32*.

[13] Cruz, F., & Melo, V. (2010). Fatores associados à persistência da infecção pelo HPV na cérvice uterina. *Revista Femina*.v.1, p. 423-27.

[14] Damacen, A.M; Luz, L.L., & Mattos, L. E. (2017). Rastreamento do câncer do colo do útero em Teresina, Piauí: estudo avaliativo dos dados do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero, 2006-2013. *Epidemiol Serv Saude*.

[15] D'Souza G, Gross ND, Pai SI, Haddad R, Anderson KS, Rajan S, Gerber J, Gillison ML, Posner MR. Oral human papillomavirus (HPV) infection in HPV-positive patients with oropharyngeal cancer and their partners. J Clin Oncol. 2014 Aug 10;32(23):2408-15. doi: 10.1200/JCO.2014.55.1341. Epub 2014 Apr 28. PMID: 24778397; PMCID: PMC4263818.

[16] Di Paola, M., Sani, C., Clemente, A.M. et al. (2017). Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection. *Sci Rep*, v.7, p. 1-12.

[17] Doorbar, J.; Quint, W.; Banks. L, et al. (2012). The biology and life-cycle of Human Papillomaviruses. *Vaccine. p. 55-70*.

[18] El-Sherif, A.; Seth, R.; Tighe, P., & Jenkins, D. (2001). Quantitative analyses of IL-10 mRNA levels in normal cervix and human papillomavirus type 16 associated cervical precancer. *J Pathol*. *p.179-185*.

[19] Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) (2021). *Programa Vacinal para Mulheres*. Ed. 2, São Paulo: Recuperado de https://www.febrasgo.org.br/em/revistas/item/1261-programa-vacinal-das-mulheres.

[20] Ferrada, D. B. (2012). *Identificación 22ornal22ibilidadead antimicrobiana de Gardnrella vaginalis em pacientes Del consultórìode salud "Jose Dionisio Astaburuaga"de Talca*. (Dissertação de Graduação). Universidade de Talca, Talca, Chile.

[21] Ferraz, L.C; Santos, R.A.B., & Discacciati, M.G. (2012) Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos. *J Health Sci Inst. P.107-11*.

[22] Filho, D. S. C.; Diniz, C. G., & Dasilva, V. L. (2010). Bacterial vaginosis: clinical, epidemiologic and microbiological features. *HU Revista Juiz*, v.36, *p.223-230*,

[23] Gajer, P, Brotman, R. M., Sakamoto, J., Schütte, U. M. E., Zhong, X., Koenig, K., Fu, L., Zhanshan, Ma., Zhou, X., Abdo, Z., Forney, L. J., & Ravel, J. (2012). Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Science translational medicine*. v. 4, n. 132, *p. 132*.

[24] Galati L, Chiocca S, Duca D, Tagliabue M, Simoens C, Gheit T, Arbyn M, Tommasino M. (2022). HPV and head and neck cancers: Towards early diagnosis and prevention. Tumour Virus Res. 2022 Dec;14:200245. doi: 10.1016/j.tvr.2022.200245. Epub 2022 Aug 13.

[25] Gao, W., Weng, J. L., Gao, Y., Chen, X. (2013). Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study. *BMC infectious diseases*. v. 13, n. 1, *p. 271*.

[26] Gillet, E., Meys, J. F. A., Verstraelen, H., Verhelst, R., De Sutter, P., Temmerman, M., & Vanden Broeck, D. (2012). Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. PloS one, 14(1), e0210269. doi: 10.1371/journal.pone.0210269.

[27] Haider, G, Parveen, Z, Anjum, F., & Munir, A. (2013). Pap smear, an importante screening tool to detect precancerous stage of carcinoma of cervix. *JAMC*. v.25, *p. 26-27*.

[28] Halford, J. A. Cytological features of chronic follicular cervicitis in liquid-based specimens: a potential diagnostic pitfall. *Cytopathology*. v.13, *p. 364-370*, 2002.

[29] Hardy L, Jespers V, Van den Bulck M, Buyze J, Mwambarangwe L, Musengamana V, Vaneechoutte M, Crucitti T. (2017). The presence of the putative Gardnerella vaginalis sialidase A gene in vaginal specimens is associated with bacterial vaginosis biofilm. PLoS One. 2017 Feb 27;12(2):e0172522. doi: 10.1371/journal.pone.0172522. eCollection 2017.

[30] Huh, W. K. Human papillomavirus infection: a concise review of natural history. *Obstet Gynecol*, v.114, *p.139-143*, 2009.

[31] *Incidências.* Rio de Janeiro. RJ, Brasil. Recuperado de https://https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/04/988200/parametros-tecnicos-colo-do-utero_2019.pdf.

[32] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Inca (2021). *Incidências.* Rio de Janeiro. RJ, Brasil. Recuperado de https://https//www.inca.gov.br/controle-do-cancer-do-colo-do-utero/dados-e-numeros/incidência.

[33] Koshiol, J.; Lindsay, L.; Pimenta, J.M.; Poole, C.; Jenkins, D., & Smith, J.S. (2008). Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Epidemiol*. v.168, *p.123-37*.

[34] Lee, J.E.; Lee, S.; Lee, H.; Yun-Mi. C.; Lee K.; Han, M. J.; Sung, J., & Ko, G. P. (2013). Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort. *PLoS One*. v.8.

[35] Lessa, P; Ribeiro, S; Lima, D; Nicolau, A; Damasceno, A., & Pinheiro, A. (2012). Presença de lesões intraepiteliais de alto grau entre mulheres privadas de liberdade: Estudo documental. *Rev Latino Am Enferm*. v. 20, *p. 354-61*.

[36] Lewis, W.; Robinson, L.; Perry, J.; Bick, J.; Peipert, J.; Allsworth, J., & Lewis, A. (2012). Hydrolysis of secreted sialoglycoprotein immunoglobulin a (IgA) in ex vivo and biochemical models of bacterial vaginosis. *J Biol Chem*. v.287, *p. 2079-89*.

[37] Lin, W., Jiang, W., Hu, X., Gao, L., Ai, D., Pan, H., Niu, C., Yuan, K., Zhou, X., Xu, C., & Huang, Z. (2018). Ecologicl Shifts of Supregingival Microbiota in Association with Pregnancy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. v.8, *p. 1-11*.

[38] Luchiari, H. R.; Fereira, C. S. T., Golim, M. A.; Silva, M. G., & Marconi, C. (2016). Cervicovaginal bacterial count and failure of metronidazole therapy for bacterial vaginosis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. v.132, *p. 297-301*.

[39] Machado, D., Castro, J., Palmeira, A. O., Martinez, J., & Cerca, N.(2016) Bacterial vaginosis biofilms: challenges to current therapies and emerging solutions. *Front Microbiol*.

[40] Marconi, C.; Duarte, M. T.; Silva, D. C., & Silva, M. G. Prevalence of and risk factors for bacterial vaginosis among women of reproductive age attending cervical screening in southeastern Brazil. *Int J Gynaecol Obstet. p.137–141*, 2015.

[41] Secretaria de Assistência à Saúde e Instituto Nacional de Câncer (INCA), Ministério da Saúde (2002). Falando sobre o câncer do colo do útero. Rio de Janeiro – RJ, Brasil. 1ª ed.

[42] Misra, J.S., Srivastava, S., Singh, U., & Srivastava, A.N. (2009). Risk-factors and strategies for control of carcinoma cervix in India: hospital based cytological screening experience of 35 years. *Indian J. Cancer*.

[43] Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Lehne B, Bhatia R, Lyons D, Paraskevaidis E, Li JV, Holmes E, Nicholson JK, Bennett PR, Kyrgiou M. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. Sci Rep. 2015 Nov 17;5:16865. Doi: 10.1038/srep16865. PMID: 26574055; PMCID: PMC4648063.

[44] Mitra A, MacIntyre DA, Ntritsos G, Smith A, Tsilidis KK, Marchesi JR, Bennett PR, Moscicki AB, Kyrgiou M. The vaginal microbiota associates with the regression of untreated cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions. Nat Commun. 2020 Apr 24;11(1):1999. doi: 10.1038/s41467-020-15856-y. PMID: 32332850; PMCID: PMC7181700.

[45] Mortaki D, Gkegkes ID, Psomiadou V, Blontzos N, Prodromidou A, Lefkopoulos F, Nicolaidou E. Vaginal microbiota and human papillomavirus: a systematic review. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2020 Sep 3;21(3):193-200. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2019.2019.0051. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31564082; PMCID: PMC7495129.

[46] Muñoz, N., Bosch, F. X., de Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, K. V., Snijders, P. J., Meijer, C. J., & International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group (2003). Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New Englan23ornalal of medicine*, *348*(6), 518–527.

[47] Murray, P.R. (2011). *Microbiologia Médica*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier.

[48] Muzny, C. A., Taylor, C. M., Swords, W. E., Tamhane, A., Chattopadhyay, D., Cerca, N., & Schwebke, J. R. (2019). An Updated Conceptual Model on the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. *The Journal of infectious diseases*, *220*(9), 1399–1405.

[49] Nardis, C.; Mosca, L., & Mastromarino, P. (2013). Vaginal microbiota and viral sexually transmitted diseases. *Ann Ig* v. 25, n. 5, *p. 443-456*.

[50] Nugent R. P., Krohn, M.A., & Hillier, S.l. (1991). Reliability of Diagnosing Bacterial Vaginosis is Improved by a Standardized Method of Gram stain Interpretation. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 29, n. 2, *p. 297-301*.

[51] Pereira, M. (2018). *Influência da microbiota vaginal na incidência de lesões intraepiteliais cervicais HPV-induzidas*. (Dissertação de Mestrado). Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Imunologia e Genética, MG, Brasil.

[52] Rodriguez, C.C., Sanchez, B.E., & Alba, A. (2012). Evaluation of Association between Vaginal Infections and High-Risk Human Papillomavirus Types in Female Sex Workers in Spain. *Obstet Gynecol.*

[53] Santella B, Schettino MT, Franci G, De Franciscis P, Colacurci N, Schiattarella A, Galdiero M. Microbiota and HPV: The role of viral infection on vaginal microbiota. J Med Virol. 2022 Sep;94(9):4478-4484. Doi: 10.1002/jmv.27837. Epub 2022 May 16. PMID: 35527233; PMCID: PMC9544303.

[54] Santos, T. G., Carvalho, D. P., & Lima, V. A. (2020). Prevalência de Actinomyces sp., Bacilos supracitoplasmáticos, Chlamydia trachomatis, Herpes simplex e Trichomonas vaginalis em exames cervicais citopatológicos na Bahia entre 2006 e 2014. *XIX SEPA, UNIFACS, p. 12.*

[55] Silva, B.L., Santos, R.N.L.C., Ribeiro, F.F., Ribeiro, F.F., Anjos, U.U., & Ribeiro. K.S.Q.S. (2014). Prevention of cervical cancer and the expansion of the risk age. *Rev Enferm UFPE on line*. V.8, *p.1482-90*.

[56] Schiffman, M., Doorbar, J., Wentzensen, N., de Sanjosé, S., Fakhry, C., Monk, B. J., Stanley, M. A., & Franceschi, S. (2016). Carcinogenic human 23apilomavírus infection. *Nature reviews. Disease primers*, *2*, 16086.

[57] Silins, I., Ryd, W., Strand, A., Wadell, G., Törnberg, S., Hansson, B. G., Wang, X., Arnheim, L., Dahl, V., Bremell, D., Persson, K., Dillner, J., & Rylander, E. (2005). Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *International journal of cancer*, *116*(1), 110–115.

[58] Shannon, B., Yi, T. J., Perusini, S., Gajer, P., Ma, B., Humphrys, M. S., Thomas-Pavanel, J., Chieza, L., Janakiram, P., Saunders, M., Tharao, W., Huibner, S., Shahabi, K., Ravel, J., Rebbapragada, A., & Kaul, R. (2017). Association of HPV infection and clearance with cervicovaginal immunology and the vaginal microbiota. *Mucosal immunology*, *10*(5), 1310–1319.

[59] Severi, E., Hood, D., & Thomas, G. (2007). Sialic acid utilization by bacterial pathogens. *Microbiology*. V.53.

[60] Silvino, M.C.M., Giraldo, P.C., Vicentini, R.M.R., & Júnior, J.E. (2006). Microbiota Vaginal no pré e pós-operatório de cirurgias ginecológicas. *DST– J Bras Doenças Sex Transm.* V. 18, n 3, *p. 168-171*.

[61] Swidsinski, A., Mendling, W., Loening-Baucke, V., Ladhoff, A., Swidsinski, S., & Hale, L. (2005). Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol***.** V.106, *p.1013–23.*

[62] Teixeira, P. (2018). *Prevalência e fatores associados à vaginose bacteriana em mulheres atendidas pelo SUS no município de Ouro Preto / MG.* (Dissertação de Mestrado). Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Escola de Farmácia, da Universidade Federal de Ouro Preto, MG, Brasil.

[63] Trottier, H., & Franco, E. L. (2006). The epidemiology of genital human papillomavirus infection. Vaccine, 24S3, S1-S15. Doi: 10.1016/j.vaccine.2006.05.031.

[64] Watts, D. H., Fazzari, M., Minkoff, H., Hillier, S. L., Sha, B., Glesby, M., Levine, A. M., Burk, R., Palefsky, J. M., Moxley, M., Ahdieh-Grant, L., & Strickler, H. D. (2005). Effects of bacterial vaginosis and other genital infections on the natural history of human papillomavirus infection in HIV-1-infected and high-risk HIV-1-uninfected women. *The Journal of infectious diseases*, *191*(7), 1129–1139.

[65] Wei B, Chen Y, Lu T, Cao W, Tang Z, Yang H. Correlation between vaginal microbiota and different progression stages of cervical cancer. Genet Mol Biol. 2022 Mar 18;45(2):e20200450. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2020-0450. PMID: 35320337; PMCID: PMC8967114.

[66] Wenyu, L., Zhang, Q., Chen, Y., Dong, B., & Sun, P. (2021). The prevalence of human papilomavírus and bacterial vaginosis among young women in China: a cross-sectional study. *BMC Women's Health*. v.21, *p.1-10.*

[67] World Health Organization (WHO). (2016). Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related cancers in world. Summary Report 2016**.** *Geneva*.

[68] World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. (2021). Regional implementation framework for elimination of cervical cancer as a public health problem: 2021–2030. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. https://apps.who.int/iris/handle/10665/344762. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

[69] Zattoni, M., Antico, A.F., Cabbia, C., Odoni, O.J., & Discacciati, M.G. (2012). Relação entre vaginose bacteriana e atipias celulares diagnosticadas pelo exame de Papanicolaou. *J Health Sci Inst*. v. 31, *p. 235-238.*

[70] Zeferino, L.C., & Derchain, S.F. (2006). Cervical cancer in the developing world. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*.v.20, *p.339-54.*

[71] Zur Hausen, H. (2002). Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. *2(5)*, 342-50.